JSEP

Journal of Sport and Exercise Physiology
Winter 2023/Vol.15/No.4/82-92

The effect of eight weeks high intensity interval training on the expression of cardiac miRNA-21 and miRNA-1 in wistar male rats

Javad Vakili[1*], Sohrab Ghalehgir[1], Mostafa Khani[1], Karim Azali Alamdari[2]

1 Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran.
2 Department of Sport Sciences, Faculty of Education and Psychology, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, Iran.

Original Article

Abstract

Background and Purpose: microRNA (miRNA) are a new class of biomarkers that are involved in many biological processes and gene expression. Also, High-intensity exercise training (HIIT) has long been demonstrated to help improve cardiorespiratory fitness and corresponding physiological variables in healthy individuals. The training involves repeated short to long bouts of relatively high-intensity exercise alternating with recovery periods of low-intensity activity or passive rest. Thus, the present study examined the effect of eight weeks of high intensity interval training (HIIT) on the expression of miRNA-21 and miRNA-21 in male rats.

Materials and Methods: In this experimental study, twenty adult Wistar male rats were selected and randomly divided into two groups: control and HIIT (T) protocols. Accordingly, the rats underwent the HIIT program on smart electronic tape recorders for eight weeks, five days a week. HIIT training was performed with an intensity of 85-90% of maximum speed in 6-12 times for two minutes and with 3-minute active rest intervals with an intensity of 30% VO2max. At the end of the study contract, all mice were anesthetized and operated 48 hours after the last intervention without painless method to determine changes in miR-1 and miR-21 gene expression by real-time PCR in left ventricular tissue. To investigate the normality of data distribution, Shapiro-Wilk test and to test the hypotheses, two-way analysis of variance was performed at a significance level of $P > 0.05$ with SPPS26 statistical software.

Results: miRNA-21 expression were significantly higher after eight weeks HIIT than control groups ($P<0.05$). However, miRNA-1 expression were significantly lower after eight weeks HIIT than control groups ($P<0.05$).

Conclusion: It seems that changes in the tissue level of miRNA-21 and miRNA-1 expression are related to the signaling pathways of adaptations related to exercise training.

Keywords: High Intensity Interval Training, miRNA-1, miRNA-21, cardiac tissue, rats.

How to cite this article: Vakili1 J, Ghalehgir S, Khani M, Azali Alamdari K. The effect of eight weeks high intensity interval training on the expression of cardiac miRNA-21 and miRNA-1 in wistar male rats. Journal of Sport and Exercise Physiology. 2023;15(4):82-92.

***Corresponding Author;** E-mail: vakili@tabrizu.ac.ir
DOI: 10.52547/joeppa.15.4.82

Received:20/06/2022 Revised:28/07/2022 Accepted:09/08/2022

نشریه فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی
زمستان ۱۴۰۱/ دوره ۱۵/ شماره ۴/ صفحه‌های ۸۲-۹۲

تأثیر هشت هفته تمرین تناوبی شدید بر بیان بافتی miRNA-1 و miRNA-21 قلبی موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار سالم

جواد وکیلی[۱*]، سهراب قلعه‌گیر[۱]، مصطفی خانی[۱]، کریم آزالی علمداری[۲]

۱ گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکدهٔ تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران
۲ گروه علوم ورزشی، دانشکدهٔ علوم تربیتی و روان‌شناسی، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز، ایران

مقاله پژوهشی

چکیده

زمینه و هدف: microRNA (miRNA) دستهٔ جدیدی از شاخص‌های زیستی‌اند که در سطح سلولی و مسیرهای پیام‌رسانی در تغییرات ساختاری و عملکردی قلبی درگیرند. همچنین تمرینات تناوبی شدید (HIIT) شامل وهله‌های فعالیت ورزشی نسبتاً شدید با مدت زمان کوتاه است که با دوره‌های بازیافت فعال یا غیرفعال از یکدیگر جدا شده‌اند، می‌تواند سبب بهبود آمادگی قلبی-تنفسی و متغیرهای فیزیولوژیک متناظر با آن در افراد سالم شود. ازاین‌رو پژوهش حاضر در نظر دارد اثر هشت هفته تمرین تناوبی با شدید را بر بیان بافتی miR-1 و miR-21 در بافت بطن چپ قلب موش‌های صحرایی نر بالغ نژاد ویستار بررسی کند.

مواد و روش‌ها: بدین‌منظور در یک طرح پژوهشی تجربی، ۲۰ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار انتخاب و به‌طور تصادفی در دو گروه همگن ۱۰ سری شامل کنترل سالم (C) و سالم با تمرین تناوبی شدید (T) تقسیم شدند. بر این اساس موش‌های صحرایی به مدت هشت هفته و در پنج روز هفته تحت برنامهٔ تمرین تناوبی شدید (HIIT) روی نوارگردان الکترونیکی هوشمند قرار گرفتند. HIIT با شدت ۸۵-۹۰ درصد سرعت بیشینه در ۶-۱۲ وهلهٔ دودقیقه‌ای و با تناوب‌های استراحت فعال سه‌دقیقه‌ای با شدت ۳۰ درصد VO_{2max} اعمال شد. در انتهای قرارداد مطالعه، تمامی موش‌های صحرایی ۴۸ ساعت پس از آخرین مداخله به روش بدون درد برای بررسی تغییرات بیان miRNA-1، miRNA-21 روش PCR در بافت بطن چپ قلب بی‌هوش و جراحی شدند. برای بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک و برای آزمون فرضیه‌ها از تحلیل واریانس دوراهه در سطح معناداری P ≤۰/۰۵ با نرم‌افزار آماری SPPS26 استفاده شد.

نتایج: بیان نسبی miRNA-21 گروه تمرین نسبت به گروه کنترل به‌طور معناداری بیشتر بود. درحالی‌که بیان miRNA-1 گروه تمرین به‌طور معناداری کمتر از گروه کنترل بود (P< ۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: به‌نظر می‌رسد در سطح بافت قلبی تغییرات بیان miRNA-21 و miRNA-1 با مسیرهای پیام‌رسانی به‌روز سازگاری‌های مرتبط با تمرینات ورزشی در ارتباط است.

واژه‌های کلیدی: بافت قلب، تمرینات تناوبی شدید، موش صحرایی، miRNA-1، miRNA-21.

* نویسنده مسئول: رایانامه: vakili@tabrizu.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۳/۳۰ تاریخ ویرایش: ۱۴۰۱/۰۵/۰۶ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۵/۱۸

مقدمه

microRNAها یا به‌اختصار miRNA مولکول‌های RNA کوتاهی با طول ۱۹ تا ۲۳ نوکلئوتید هستند که از طریق کنترل بیان ژن‌های مختلف به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های اصلی گسترهٔ وسیعی از فرایندهای زیستی شامل تکامل اولیهٔ سلولی، تمایز سلولی، تکثیر و آپوپتوز عمل می‌کنند و نقش مهمی در فرایندهای فیزیولوژیک و سوخت‌وسازی مختلف، بسیاری از سازگاری‌ها با تمرینات ورزشی و بیماری‌های مختلف از جمله سرطان ایفا می‌کند (۱). در این خانواده چهار عضو به‌عنوان اعضای ویژهٔ قلبی شناخته شده‌اند که به آنها myomiRs (که در سطح بافت عضلهٔ قلب بیان می‌شوند) اطلاق می‌شود و miR-1 از جملهٔ آن‌هاست و بنا به گزارش راو و همکاران (۲۰۱۰) miR-1 فراوان‌ترین miRNA بیان‌شده در قلب از دوران رشد جنینی تا بزرگسالی است که در بازسازی (remodeling) عضلهٔ قلبی درگیر است و بیان آن در هایپرتروفی قلبی بیماری‌زا و نارسایی قلبی مختل می‌شود (۲) و بر این اساس در علت‌شناسی این عارضه نقش دارد. ملو و همکاران (۲۰۱۵) نشان دادند miR-1 در اثر انفارکتوس قلبی در کاردیومیوسیت‌ها کاهش می‌یابد (۳). ساید و همکاران (۲۰۱۴) نیز بیان کردند miR-1 قلبی در ابتدای اضافه‌بار فشاری تنظیم پایین می‌شود (۴). در روز اول پس از تنگی متقاطع آئورتی بیان miR-1 تنظیم منفی می‌شود که طی روزهای متوالی ادامه داشته و همزمان وزن قلب نسبت به کل بدن افزایش می‌یابد. این یافته از نقش miR-1 در هایپرتروفی ناشی از اضافه‌بار فشاری بیماری‌زایی حمایت می‌کند و نشان می‌دهد افزایش miR-1 مانع رشد هایپرتروفیک می‌شود (۴). miR-21 نیز به‌عنوان عاملی مهم در بیماری‌های قلبی- عروقی شناخته شده است و شواهد نشان می‌دهد که بیان آن در سیستم قلبی-عروقی بالاست و در بیماری‌های قلبی-عروقی مانند هایپرتروفی بیماری‌زایی قلبی بیان آن مختل می‌شود (۵). سکار و همکاران (۲۰۱۶) گزارش کردند که miR-21 در دیابت افزایش می‌یابد و در اختلالات قلبی-عروقی ناشی از دیابت نقش دارد و مهار miR-21 در الگوهای حیوانی بیماری قلبی عملکرد قلبی را بهبود بخشید و این یافته‌ها miR-21 را به‌عنوان هدف درمانی در بیماری‌های قلبی مطرح می‌کند (۶). از سوی دیگر، افزایش سطح miR-21 در فیبروبلاست‌های قلبی در حالت بیماری‌زایی و فیبروز بافت قلبی نشان می‌دهد که در تکثیر و سنتز پروکلاژن در فیبروبلاست‌های قلبی نقش دارد. افزون‌بر این، مهار miR-21 فیبروز را از طریق مهار P38 کاهش می‌دهد که به نقش مهم miR-21 در کاردیومیوپاتی دیابتی اشاره می‌کند که سطح miR-21 در فیبروبلاست‌های قلبی در اختلال قلبی افزایش می‌یابد (۵). در شرایط آزمایشگاهی، سرکوب miR-21 در بیماری القاشده با اضافه بار فشاری، فعالیت ERK-MAPK قلبی را کاهش داده، فیبروز درون‌سلولی را مهار می‌کند و اختلال عملکرد قلبی را کاهش می‌دهد (۵).

از سوی دیگر، تمرین تناوبی شدید (HIIT) از روش‌های جدید تمرینات ورزشی است که در سال‌های اخیر مورد توجه ورزشکاران، مربیان و پژوهشگران علوم ورزشی قرار گرفته است. اگرچه تعریفی که مورد توافق تمام پژوهشگران باشد از HIIT وجود ندارد، به‌طور معمول HIIT به جلسات تکراری نسبتاً کوتاه و متناوب تمرینی اشاره که اغلب با بیشترین تلاش و توان بدنی یا در شدتی نزدیک به شدت اکسیژن مصرفی بیشینه (VO_{2max}) انجام می‌گیرد (در حدود بیشتر از ۹۰ درصد VO_{2max}). بسته به شدت فعالیت ورزشی، یک وهله تلاش و فعالیت ممکن است چند ثانیه تا چند دقیقه طول بکشد، که وهله‌های فعالیت با استفاده از چند دقیقه استراحت یا فعالیت با شدت پایین از یکدیگر جدا می‌شوند (۷). استفاده از برنامه‌های تمرینی کوتاه‌مدت که بتواند سازگاری‌های عملکردی مطلوب را در کوتاه‌ترین زمان ممکن نسبت به تمرینات استقامتی و مقاومتی به وجود آورد، از اهمیت بسیاری برخوردار است که این نوع تمرینات در موش‌ها و حیوانات آزمایشگاهی نیز همین آثار را نشان داده است (۸، ۹). برای نمونه، در پژوهشی بورگومستر و همکاران (۲۰۰۵) ، نشان دادند در مقایسه با تمرینات استقامتی، تنها شش جلسه تمرین تناوبی سرعتی (آزمون وینگیت ۳۰ ثانیه‌ای با ۴ دقیقه استراحت بین هر وهلهٔ آزمون) به مدت دو هفته، موجب افزایش عملکرد بدنی و ظرفیت استقامتی طی دوچرخه‌سواری در حدود ۸۰ درصد VO_{2max} شده است (۱۰). گیبالا و همکاران (۲۰۱۲) با مقایسهٔ تأثیر شش جلسه HIIT (۶-۴×۳۰ ثانیه در ۲۵۰ درصد VO_{2peak}؛ ۴۰ دقیقه استراحت بین هر وهلهٔ تمرینی) و تمرین استقامتی تداومی (۹۰-۱۲۰ دقیقه دویدن در ۶۵ درصد VO_{2max}) در دو گروه از مردان فعال گزارش کردند که با وجود اختلاف

در حجم تمرین برای دو گروه، تمرینات تناوبی سرعتی سبب سازگاری‌های سریع‌تری در مقایسه با تمرینات استقامتی تداومی سنتی خواهد شد (۱۱).

با این حال در زمینهٔ تأثیر تمرین بر miR-1 قلبی نتایج متفاوتی گزارش شده است و به‌نظر نمی‌رسد miR-1 همانند سایر miRها مانند miR-103 و miR-143 نقش دوگانه‌ای در الگوهای مختلف هایپرتروفی داشته باشد، چراکه در بسیاری از پژوهش‌ها کاهش آن، هم با هایپرتروفی بیماری‌زا و هم فیزیولوژیک گزارش شده است (۱۲). کاره و همکاران (۲۰۱۴) نشان دادند بیان miR-1 در هایپرتروفی فیزیولوژیک در اثر تمرین تناوبی کاهش می‌یابد (۱۲). تمرین شدید miR-1 و miR-133 را کاهش می‌دهد که بدین‌صورت می‌تواند سبب افزایش سرعت ترجمهٔ mRNA و سنتز پروتئین شود (۱۳). مقایسهٔ یک دوره تمرین تناوبی شدید با استقامتی تداومی روی موش‌های صحرایی دیابتی نشان داد هر دو نوع روش تمرینی سبب کاهش معنادار بیان ژن miR-1 نسبت به گروه کنترل می‌شود، اما این کاهش در گروه تناوبی شدید نسبت به گروه استقامتی بیشتر بود . ناهمسو با این پژوهش‌ها، گزارش شده است تمرین استقامتی miR-1 را در کاردیومیوسیت‌ها افزایش می‌دهد که در اثر انفارکتوس قلبی کاهش یافته است (۳، ۱۴). همچنین فتحی و همکاران (۲۰۱۹) گزارش کردند تمرین استقامتی به مدت چهارده هفته سبب هایپرتروفی قلبی شد که با افزایش miR-1 قلبی همراه بود (۱۵). بنابراین همان‌طورکه برناردو و همکاران (۲۰۱۰) نیز عنوان کردند، برای روشن‌تر شدن شکاف‌ها در زمینهٔ ارتباط miR-1 با هایپرتروفی فیزیولوژیک، ارتباط آن با مسیرهای پیام‌رسانی هایپرتروفیک و تأثیر روش‌های تمرینی مختلف به پژوهش‌های بیشتری نیاز است (۱۶). در زمینهٔ تأثیر تمرین بر miR-21 قلبی نیز مطالعهٔ پیشینه بیانگر محدود بودن پژوهش‌ها در این زمینه است. در تحقیقات مرتبط عیسی‌نژاد و همکاران (۲۰۱۶) روی الگوهای سرطانی گزارش کردند تمرینات ورزشی تناوبی به مدت پنج هفته سبب تنظیم منفی miR-21 شد (۱۷). آرمان‌فر و همکاران (۲۰۱۹) نیز تأثیر هشت هفته تمرین تناوبی شدید بر مقادیر miR-1 و miR-21 را در پسران نوجوان اندازه‌گیری کردند و نتایج حاکی از افزایش miR-1 و کاهش miR-21 بود (۱۸). علاوه‌بر تلاش پژوهشگران برای استفاده از روش‌های تمرینی دارای کارایی بالاتر، آن‌ها به‌دنبال دستیابی به شاخص‌ها و روش‌های نوینی برای ارزیابی مناسب سازگاری با تمرینات ورزشی‌اند (۱۹). همچنین شایان ذکر است که برخی از این miRNAها ویژهٔ عضله یا سایر بافت‌ها هستند و در سایر بافت‌ها بیان نمی‌شوند، ازاین‌رو انجام تحقیقی روی موش‌ها که امکان ارزیابی در سطح بافتی را برای شاخص‌هایی مانند miRNAها که در انسان نیز قابل ردیابی است، امکان مقایسه را ممکن است فراهم آورد. افزون‌بر این، پژوهش‌ها نشان داده است که فعالیت‌های بدنی بر بسیاری از فرایندهای سلولی- مولکولی تأثیر می‌گذارد، اما تعداد پژوهش‌های انجام‌گرفته در حوزهٔ تأثیر فعالیت ورزشی و تمرینات ورزشی بر انواع miRNA بسیار اندک است. با وجود این، همین تعداد پژوهش نشان می‌دهد که هم فعالیت بدنی بر بیان miRNAها اثر می‌گذارد و هم تغییر در miRNA موجب ایجاد سازگاری‌های ناشی از فعالیت بدنی و تمرینات ورزشی می‌شود (۲۰). ازاین‌رو از آنجا که تأثیر دقیق انواع مختلف فعالیت ورزشی بر پاسخ و سازگاری انواع miRNA به‌طور دقیق مشخص نشده است (۲۱)، بنابراین تحقیق حاضر با هدف بررسی تأثیر هشت هفته HIIT بر بیان miR-1 و miR-21 در بافت بطن چپ قلب موش‌های صحرایی نر بالغ نژاد ویستار انجام گرفت

روش پژوهش

نمونه‌های پژوهش: در طرح پژوهش تجربی حاضر، ۲۰ سر رت صحرایی نر سفید نژاد ویستار سه‌ماهه و با محدودهٔ وزنی ۲۲۵ - ۳۰۰ گرم از آزمایشگاه حیوانی دانشگاه علوم پزشکی ایران خریداری و در ابتدا، موش‌های صحرایی به مدت دو هفته با شرایط آزمایشگاه سازگار شدند. از زمان حضور موش‌های صحرایی در آزمایشگاه تا انتهای مداخلات، دمای آزمایشگاه در محدودهٔ ۲±۲۰ درجهٔ سانتی‌گراد، رطوبت نسبی ۵±۵۰ درصد و چرخهٔ روشنایی-تاریکی ۱۲:۱۲ ساعته (شروع روشنایی از ساعت ۷:۰۰ صبح تا ۱۹:۰۰ عصر) شبانه تنظیم شد. شایان ذکر است که پس از آن، طی دورهٔ پژوهش تمامی حیوانات آزادانه به آب و غذای استانده (استاندارد) حیوانی (پلت تهیه‌شده از شرکت خوراک سازان اصفهان) دسترسی داشتند که این میزان غذای مصرفی به‌صورت دقیق اندازه‌گیری و ثبت شد. گروه‌های تمرین به مدت هفت روز تحت برنامهٔ آشنایی با نحوهٔ

فعالیت روی نوار گردان قرار گرفتند و طی این دوره شیب نوار گردان صفر درصد، سرعت ۱۰ متر در دقیقه و مدت تمرین نیز ۵-۱۰ دقیقه در روز بود تا موش‌های صحرایی با روش تمرین روی نوار گردان آشنا شوند. پس از آشناسازی، موش‌های صحرایی در دو گروه ده‌تایی تحت عنوان گروه کنترل سالم (C) و سالم با تمرین (T) قرار گرفتند. اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی مطابق با بیانیهٔ هلسینکی و مصوبات کمیتهٔ اخلاق زیستی دانشگاه تبریز رعایت شد..

روش اجرای پژوهش: روش تمرینی براساس پروتکل تمرین در تحقیق براون و همکاران (۲۰۱۷) بود. بر این اساس موش‌های صحرایی به مدت هشت هفته و در پنج روز هفته (شنبه، یکشنبه، سه‌شنبه، چهارشنبه و پنجشنبه) تحت برنامهٔ HIIT روی نوار گردان الکترونیکی هوشمند قرار گرفتند. در ابتدا به‌منظور تعیین شدت تمرینات یک آزمون سنجش سرعت بیشینه براساس آزمون فزایندهٔ استاندارد بیدفورد و همکاران (۱۹۷۹) اجرا شد که توسط کارول گویز لیندرو و همکاران (۲۰۰۷) براساس موش‌های صحرایی نژاد ویستار استانداردسازی شده است. این آزمون شامل ۱۰ مرحلهٔ سه‌دقیقه‌ای است که با سرعت ۵ متر بر دقیقه شروع می‌شود و در هر سه دقیقه سه متر در دقیقه تا زمان رسیدن به واماندگی افزایش می‌یابد. زمان رسیدن به خستگی ناتوانی موش‌های صحرایی در ادامهٔ دویدن روی نوار گردان با وجود ایجاد شوک الکتریکی در نظر گرفته شد. این آزمون هر دو هفته یک‌بار تکرار شد تا شدت تمرینات بعدی براساس نتایج آزمون جدید تنظیم شود (۲۲). پروتکل تمرین تناوبی شدید در طول دوره با گرم کردن به مدت پنج دقیقه با سرعت ۱۰ متر در دقیقه (برابر با شدت ۳۰-۴۰ درصد سرعت بیشینه) شروع و با همین شیوه سرد کردن خاتمه یافت. تمرین اصلی پس از گرم کردن شامل تمرین تناوبی با شدت ۸۵-۹۰ درصد سرعت بیشینه در ۶-۱۲ وهلهٔ دودقیقه‌ای و با تناوب‌های استراحت فعال سه‌دقیقه‌ای با شدت ۳۰ درصد VO_{2max} اعمال شد (۲۳). طی این دوره گروه کنترل سالم هیچ‌گونه فعالیتی نداشتند و به‌منظور ایجاد شرایط یکسان با سایر گروه تمرینی، پنج روز در هفته به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه در هر جلسه روی نوار گردان بی‌حرکت قرار داده شدند. به‌منظور تحریک موش‌های صحرایی برای دویدن از محرک الکتریکی با ولتاژ کم تعبیه‌شده در قسمت انتهایی نوار گردان، استفاده شد.

جدول ۱. قرارداد تمرین تناوبی شدید (۲۲)

ردیف	هفته	وهله‌های فعالیت	سرعت دویدن (درصدی از سرعت بیشینه)	مدت تناوب‌های فعالیت (دقیقه)	مدت تناوب‌های استراحت (دقیقه)
۱	اول	۶	۸۵-۹۰	۲	۳
۲	دوم	۷	۸۵-۹۰	۲	۳
۳	سوم	۸	۸۵-۹۰	۲	۳
۴	چهارم	۹	۸۵-۹۰	۲	۳
۵	پنجم	۱۰	۸۵-۹۰	۲	۳
۶	ششم	۱۱	۸۵-۹۰	۲	۳
۷	هفتم	۱۲	۸۵-۹۰	۲	۳
۸	هشتم	۱۲	۸۵-۹۰	۲	۳

تغذیهٔ موش‌های صحرایی: در این پژوهش روزانه تقریباً ۲۰ گرم پلت در اختیار هر حیوان موجود در قفس قرار داده شد و طی دوره مقدار غذای مصرفی آن‌ها روزانه به‌طور دقیق اندازه‌گیری و ثبت شد. دسترسی آزاد به آب نیز روزانه از طریق تجهیز هر کدام از قفس‌ها به بطری ۵۰۰ میلی‌لیتری انجام گرفت (۲۴).

در نهایت، تمامی موش‌های صحرایی پس از گذشت ۴۸ ساعت از آخرین جلسهٔ تمرین و در حالت ناشتایی (۱۲-۱۴ ساعت) پس از تزریق کتامین ($90\ mg.kg^{-1}$) درون‌صفاقی و زایلازین ($9\ mg.kg^{-1}$) توسط متخصص

کارآزموده بی‌هوش و جراحی شدند. نمونه‌برداری بافتی و شست‌وشو با سرم نرمال سالین در نیتروژن مایع ۱۹۶- و دمای ۷۰- درجهٔ سانتی‌گراد، به‌منظور بررسی بیان miR-1 و miR-21 نگهداری شدند.

روش‌های آزمایشگاهی: برای استخراج RNA از نمونه‌های بافتی، به ۶۰ میلی‌لیتر از نمونهٔ داخل میکروتیوب، یک میلی‌لیتر ترایزول اضافه شد و پس از مخلوط کردن کامل به مدت پنج دقیقه در دمای اتاق انکوبه شد، سپس ۰/۲ میلی‌لیتر به آن کلروفرم اضافه شد و حدود دو تا سه دقیقه در دمای اتاق انکوبه شد، سپس میکروتیوب‌ها به مدت ۱۵ دقیقه در دمای چهار درجهٔ سانتی‌گراد با ۱۰۰۰۰ دور سانتریفیوژ شدند، سپس مایع رویی به‌دقت برداشته شد و به میکروتیوب RNAasefree انتقال داده شد. سپس ۰/۵ میلی‌لیتر ایزوپروپانول اضافه شد و پس از هم زدن در دمای ۲۰- باقی ماندند. روز بعد میکروتیوب‌ها به مدت ۱۵ دقیقه در دمای چهار درجهٔ سانتی‌گراد با دور ۱۰۰۰۰ مجدداً سانتریفیوژ شدند. با سمپلر مایع رویی با دقت خارج شد و یک میلی‌لیتر اتانول خالص به آن اضافه شد و پس از تکان دادن مختصر به مدت پنج دقیقه در دمای چهار درجه با دور ۷۵۰۰ سانتریفیوژ شدند و در ادامه مایع رویی به‌دقت تخلیه شد و ده دقیقه فرصت داده شد تا باقیماندهٔ اتانول تبخیر شود و داخل میکروتیوب خشک شود، پس از این مرحله ۵۰ لاندا آب تزریقی به هر نمونه اضافه شد. در پایان غلظت و نسبت جذبی نمونه‌ها با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر ارزیابی شد که نسبت جذبی ۲۸۰/۲۶۰ نانومتر برای تمام نمونه‌ها بین ۶/۱ تا ۸/۱ بود. کیت‌ها دقیقاً قبل از استفاده از یخچال ۲۰- خارج می‌شدند و پس از استفاده به داخل یخچال منتقل می‌شدند.

سنتز cDNA: برای رونویسی RNA به cDNA از کیت شرکت Exiqon استفاده شد و تمام مراحل مطابق دستورالعمل شرکت سازنده انجام گرفت.

ارزیابی بیان ژن: برای ارزیابی بیان ژن از تکنیک PCR Time Real و دستگاه شرکت Biosystem Applied استفاده شد.mix master Green SYBR استفاده‌شده در این مرحله متعلق به شرکت Exiqon بود. طبق دستورالعمل کیت برای یک نمونه ۱۰ لاندای ترکیبی از mix master پرایمر و cDNA در نظر گرفته شد و میزان بیان miRNA-1 و miRNA-21 نسبت به گروه کنترل و مرحلهٔ قبل از تمرین استفاده از روش $2^{-\Delta\Delta CT}$ ارزیابی شد. از آغازگرهای زیر نیز استفاده شد:

miR21: 5' GTC GTA TCC AGT GCA GGG TCC GAG GTA TTC GCA CTG GAT ACT CCA 3'

miR-1: 5' GTC GTA TCC AGT GCA GGG TCC GAG GTA TTC GCA CTG GAT ACG GGT 3'

تحلیل آماری: آزمون‌های شاپیرو-ویلک برای تعیین وضعیت توزیع، از آزمون لِوِن برای بررسی همگی واریانس‌ها و از آزمون تی مستقل برای ارزیابی تغییرات بین‌گروهی شاخص‌های اندازه‌گیری‌شده استفاده شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخهٔ ۲۶ در سطح P<۰/۰۵ تجزیه‌وتحلیل شدند.

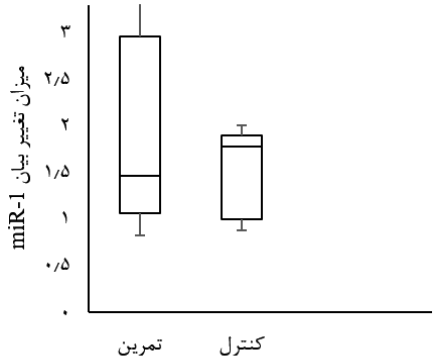
نتایج

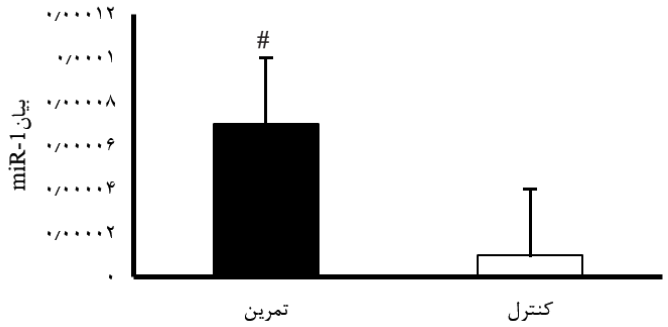
در جدول ۱ مشخصات موش‌های صحرایی ارائه شده است.

جدول ۱. مشخصات موش‌های صحرایی

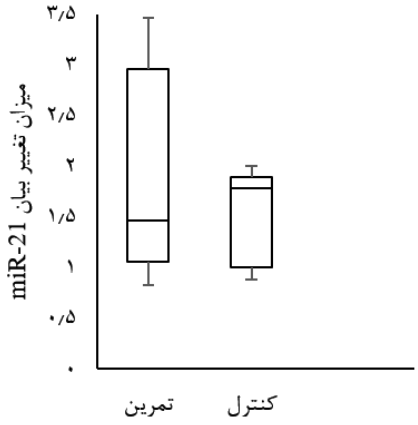
شاخص‌ها	میانگین	انحراف استاندارد
سن (هفته)	۲۱۲	۰/۳
وزن (گرم)	۲۳۴	۱۲

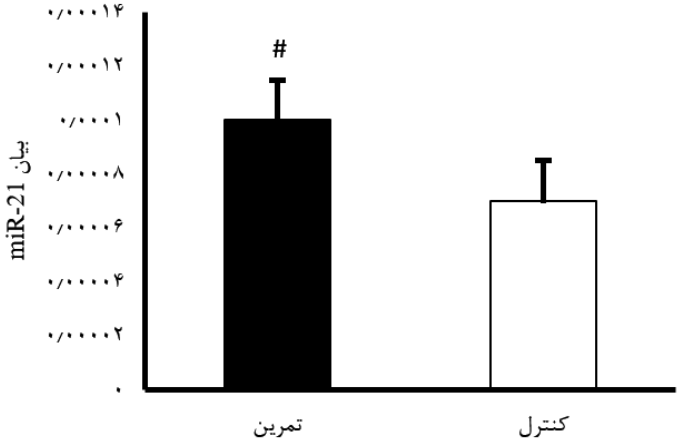
به‌طور کلی، بیان نسبی miRNA-۲۱ گروه تمرین نسبت به گروه کنترل به‌طور معناداری بیشتر بود، درحالی‌که بیان miRNA-۱ گروه تمرین به‌طور معناداری کمتر از گروه کنترل بود (P< ۰/۰۵) (شکل‌های ۱ و ۲).





شکل ۱. تغییرات بیان miRNA-1 بعد از تمرینات HIIT نسبت به گروه کنترل
 # معناداری بین گروهی (P< ۰/۰۵).





شکل ۲. تغییرات بیان miRNA-21 بعد از تمرینات HIIT نسبت به گروه کنترل
 # معناداری بین گروهی (P< ۰/۰۵).

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج نشان داد که هشت هفته HIIT سبب افزایش معنادار بیان نسبی miRNA-21 و کاهش بیان miRNA-1 شد (P<۰/۰۵). افزایش miRNA-21 و کاهش miRNA-1 پس از تمرین نسبت به گروه کنترل، با نتایج برخی تحقیقات از جمله نیلسن و همکاران (۲۰۱۴)، کلر و همکاران (۲۰۱۰) و نیلسن و همکاران (۲۰۱۰) همسوست (۲۵-۲۷). در کل miRNA-21 و miRNA-1 در رشد طبیعی عضلات درگیرند و تکثیر و تمایز عضلات اسکلتی و عضلهٔ قلبی را به‌ترتیب به‌وسیلهٔ سرکوب فعالیت سطح پروتئین عامل پاسخ سرمی (SRF) و HADC4 (سرکوب‌کنندهٔ تمایز عضلات از طریق سرکوب MEF2) تعدیل می‌کنند. همچنین miRNA-1 از طریق افزایش تمایز و تکثیر میوبلاست‌های اولیه و سلول‌های ماهواره‌ای می‌تواند به تمایز سلول‌های قلبی و عضلانی کمک کند (۲۸). در مقابل، miRNA-21 موجب تکثیر میوبلاست‌ها (حداقل به‌وسیلهٔ کاهش سطح SRF (که تنظیم‌کنندهٔ حیاتی برای تمایز عضلانی است) و مهار تمایز آنها می‌شود و همچنین رونویسی PTB2 (که هنگام تمایز سلول عضلانی، موجب اسپلایسینگ رونوشت‌ها به‌صورت متمایز می‌شود) را مهار می‌کند. در ظاهر miRNA-1 و miRNA-21 به‌رغم منشأ یکسان (رونوشت پلی‌سیسترونی مشترک)، تأثیرات متضادی بر رشد عضلهٔ اسکلتی دارند. مشخص شده است که تمایز سلول‌های جوانه‌ای به کاردیو میوسیت‌ها توسط miRNA-1 افزایش می‌یابد (۲۸).

با اینکه بیان بیشتر myomiRها در هر دوی عضلات قلبی و اسکلتی اتفاق می‌افتد و فقط miRNA-206 ویژهٔ

عضلهٔ اسکلتی و miRNA-208a ویژهٔ عضلهٔ قلبی است، با این حال، براساس نتایج تحقیقات ما احتمال دادیم که تغییرات در بیان بافتی miRNA-1 در پژوهش ما ریشه در تغییرات ناشی از تمرین در عضلات قلبی یا عضلات صاف عروق داشته باشند که تأیید قطعی این مسئله نیازمند بررسی‌های دقیق‌تر در آینده است (۲۹). شایان ذکر است که سازوکارهای ناشی از تمرین ورزشی بر توازن پروتئین عضلانی و در نتیجه میوژنز در سطوح مختلفی شامل سنتز پروتئین، تنظیم در سطح نسخه‌برداری mRNA، دستکاری ساختاری غیرژنتیکی DNA، تثبیت mRNAها، دستکاری‌های حین ترجمه (بیان پروتئین) و پس‌ترجمه‌ای و در نهایت در سطح تجزیه پروتئین اتفاق می‌افتند (۳۰). در این بین دستکاری ساختاری غیرژنتیکی DNA و یا هیستون‌های منجرشونده به تغییر بیان پروتئین (تنظیم اپی‌ژنتیک) توسط سه سازوکار عمده شامل الف) متیلاسیون باقی‌مانده‌های سیتوزینی DNA، ب) دستکاری شیمیایی (آسیلاسیون، متیلاسیون یا فسفوریلاسیون) برخی باقی‌مانده‌های خاص دم‌های هیستونی و ج) تنظیم نسخه‌برداری توسط میکروRNA ها (miRNAها) کنترل می‌شوند (۳۱). تثبیت mRNA نیز توسط دو نوع متفاوت از مولکول‌های RNA کوچک شامل RNAهای کوچک مداخله‌گر(siRNA) و miRNA ها در سطح پس از نسخه‌برداری انجام می‌گیرد. با این حال، در مورد تأثیر تمرین ورزشی بر تنظیم miRNA ها در عضله شایان ذکر است با اینکه آن‌ها برای رشد و بازسازی عضله مورد نیازند، ولی نقش آن‌ها در حفظ و سازگاری عضله در دوران بزرگسالی تاکنون هنوز شناسایی نشده است (۳۲). سطوح برخی miRNAها مانند miR-NA-1 و miRNA-21 عضلهٔ ساقی موش توسط تغییر فشار مکانیکی حدود ۵۰٪ کاهش می‌یابد (۳۳). در انسان تمرین مقاومتی سبب کاهش بیان miRNA-1 در عضله شده است. بدین‌ترتیب به‌دلیل اینکه miRNA-1 بر ژن IGF-1 و گیرنده آن اثر می‌کند، بیان شده است که کاهش miRNA-1 سبب فعال شدن آبشارهای پیام‌رسانی IGF-1/protein kinase B خواهد شد (۳۴).

همچنین دویدن روی تردمیل سبب افزایش بیان miRNA-1 همراه با miRNA-107 و miRNA-181 و کاهش بیان miRNA-23 می‌شود و نتیجه‌گیری شده است که این تغییرات ایجادشده در بیان میکرو RNAهای مذکور همراه با تغییرات در بیان سایر انواع دیگری از miRNAها می‌توانند سبب دستکاری مقدار بیوژنز میتوکندریایی و بهبود تحویل اکسیژن به بافت‌ها از طریق افزایش تراکم مویرگی شود (۳۵). در پژوهش‌های گذشته در آزمودنی‌های انسانی فاقد تمرین نیز درحالی‌که یک جلسه تمرین استقامتی سبب افزایش بیان miRNA-1 در عضلهٔ چهارسر ران شد، ولی پس از دوازده هفته تمرین سطوح استراحتی miRNA-1 و miRNA-21، miRNA-133b و miRNA-206 کمتر شد (۲۷). بنابراین با توجه به سازوکارهای ناشی از تمرین ورزشی بر توازن پروتئین عضلانی که از miRNAها سرچشمه می‌گیرد، نتیجه گرفتیم که تغییرات متغیرهای مورد پژوهش ما از نظر بنیادی اهمیت دارند که باید با شناسایی مسیرهای افزایندهٔ پیام‌رسانی این متغیرها، زمینهٔ استفادهٔ کاربردی از نتایج حاصل شود. همچنین سازگاری بیان miRNA-1 نسبت به تمرینات ورزشی اغلب به‌صورت عدم تغییر (۳۶) یا کاهش (۳۳) بیان بروز می‌کند. دراموند و همکاران (۲۰۰۸) نیز گزارش کرده‌اند که miRNA-1 در پاسخ به تمرینات ورزشی کاهش می‌یابد (۳۴)، اما در پاسخ به یک جلسه تمرین استقامتی میزان آن افزایش می‌یابد (۲۷). سوکی (۲۰۱۱) هم با بررسی تأثیر تمرینات استقامتی بلندمدت (ده هفته شنا، پنج روز در هفته) با شدت متوسط و بالا در موش‌های صحرایی کاهش بیان miRNA-۱ در عضلهٔ قلب را در هر دو گروه مشاهده کردند (۳۷).

در کل یکی از اهداف کاهش miRNA-1 می‌تواند فعال‌سازی مسیرهای مرتبط با عامل رشد شبه‌انسولینی-۱ (IGF-I) و گیرندهٔ آن از طریق فعال‌سازی آبشار پیام‌رسانی مرتبط با پروتئین کیناز B/IGF-I باشد (۳۰). در این زمینه گزارش شده است که miRNA-1 و miRNA-21 با فعال‌سازی مسیر پیام‌رسانی IGF-1 /PI3K/AKT سبب هایپرتروفی در سلول‌های قلبی می‌شوند. همچنین به‌نظر می‌رسد فعال‌سازی سلول‌های ماهواره‌ای با تغییر در بیان miRNA-1 نسبت به تمرینات ورزشی در ارتباط است. در این شبکه نقش اصلی miRNA-1 سرکوب عامل HDAC4 است. HDAC4 در عضلات اسکلتی به مقدار بالایی بیان می‌شوند که به‌طور مستقیم به MEF2 متصل می‌شوند و بیان ژن‌های وابسته به MEF2 را سرکوب می‌کند. در اهمیت عملکرد HDACs باید گفت که نقش بسیار حیاتی در روند میوژنیک عضلهٔ اسکلتی و قلبی دارند، به‌طوری‌که

تنظیم نامناسب فعالیت HDAC4 با هیپرتروفی قلبی و مرگ ناگهانی همراه است. افزون‌بر این ورزش موجب افزایش فعالیت کلسیم کالمودولین در عضلات اسکلتی و در نتیجه فسفوریله شدن HDAC4 می‌شود و می‌تواند از طریق فعال‌سازی با کلسیم در سازگاری‌های متابولیک مشارکت کند (۳۸).

در یک مطالعهٔ انسانی گزارش شده است که یک وهله فعالیت ورزشی استقامتی حاد سبب افزایش بیان miRNA-1 و miRNA-21 در عضلهٔ چهارسررانی شده است، درحالی‌که سطوح استراحتی این دو miRNA پس از دوازده هفته تمرینی استقامتی به‌طور معناداری کمتر از سطوح پیش از تمرین بوده است (۲۷). افزون‌بر این یکی دیگر از دلایل تغییر بیان miRNAها طی هر وهله فعالیت ورزشی بروز هیپوکسی کوتاه‌مدت و موضعی است که در سطح بافت عضلانی روی می‌دهد و موجب افزایش بیان انواع مختلف miRNA در سطح بافت عضلانی می‌شود (۳۹). با این حال، برخی پژوهشگران گزارش کرده‌اند که miRNAها ممکن است نه‌تنها از طریق فعالیت ورزشی حاد، بلکه از طریق تمرینات ورزشی طولانی‌مدت نیز تحت تأثیر قرار نگیرند و تفاوتی نیز بین تمرینات مختلف وجود نداشته باشد (۴۰).

به هر حال، پژوهش‌های آتی باید ضمن برطرف کردن محدودیت‌های مذکور، همچنین باید نقش سایر miRNAها، به‌صورت جداگانه یا در ترکیب با یکدیگر، استفاده از فناوری‌های جایگزین برای دستکاری گونه‌های مختلف miRNA در داخل بدن در کنار سایر دستکاری‌های معمول مانند داروها، هورمون‌ها و محرک‌های محیطی مانند مواجهه با هیپوکسی، سرما یا گرما و همچنین استفاده از الگوهای درون بدن محیط زنده و در محیط آزمایشگاه برای شناسایی انواع miRNA درگیر در سازگاری با تمرینات ورزشی و بهبود عملکرد ورزشی را ارزیابی کنند (۴۱). با این حال، به‌دلیل محدودیت‌های موجود و کمبود شواهد مشابه برای تعیین میزان دقیق رابطه و تأثیر HIIT بر این شاخص‌ها به انجام پژوهش‌های بیشتری نیاز است. نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که HIIT سبب تعدیل بیان miRNA-21 و miRNA-1 در سطح بافت قلبی شده است که احتمالاً این تغییرات با مسیرهای پیام‌رسانی مرتبط با بروز سازگاری‌های قلبی-عروقی با تمرینات ورزشی در افراد سالم ورزشکاران و افراد فعال در ارتباط است.

حامی/حامیان مالی

منابع مالی این پژوهش توسط نویسندگان تأمین شده است.

مشارکت نویسندگان

تمام مؤلفان مجری و همکار طرح نسخهٔ نهایی مقاله را خوانده و تأیید کرده‌اند. نویسنده اول در تدوین و نگارش طرح پژوهش، نویسنده دوم در تدوین طرح پژوهش، اجرای آن، تحلیل آماری و آماده‌سازی مقاله، نویسنده سوم و چهارم در بررسی و تهیهٔ نسخهٔ نهایی مقاله نقش داشتند.

تعارض منافع

مؤلف اظهار می‌دارد که منافع متقابلی از تألیف یا انتشار این مقاله ندارد.

تشکر و قدردانی

تحقیق حاضر، حاصل رسالهٔ دکتری در دانشکدهٔ تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه تبریز است. از تمام افرادی که در این پژوهش همکاری کردند، تقدیر و تشکر به‌عمل می‌آید.

منابع

1. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. cell. 2004;116(2):281-97.
2. Karakikes I, Chaanine A, Kang S, Mukete B, Jeong D, Zhang S, et al. Therapeutic Cardiac-Targeted Delivery of miR-1 Reverses Pressure Overload–Induced Cardiac Hypertrophy and Attenuates Pathological Remodeling. Journal of the American Heart Association. 2013;2:e000078.
3. Melo SFS, Barauna VG, Neves VJ, Fernandes T, da Silva Lara L, Mazzotti DR, et al. Exercise training restores the cardiac microRNA-1 and 214– levels regulating Ca 2+ handling after myocardial infarction. BMC Cardiovascular Disorders. 2015;15(1):1-8.
4. Sayed D, Hong C, Chen I-Y, Lypowy J, Abdellatif M. MicroRNAs play an essential role in the development of cardiac hypertrophy. Circulation research. 2007;100(3):416-24.
5. Cheng Y, Zhang C. MicroRNA-21 in cardiovascular disease. Journal of cardiovascular translational research. 2010;3(3):251-5.
6. Sekar D, Venugopal B, Sekar P, Ramalingam K. Role of microRNA 21 in diabetes and associated/

related diseases. Gene. 2016;582(1):14-8.
7. Gibala MJ, McGee SL. Metabolic adaptations to short-term high-intensity interval training: a little pain for a lot of gain? Exercise and sport sciences reviews. 2008;36(2):58-63.
8. Ali Reza Rezaei AAG, Sirous Choobineh, Reza Nuri. The effect of six weeks High Intensity Interval Swimming Training and Resveratrol supplementation on the level of SIRT3 in left ventricular heart of aged rats. journal of Sport and Exercise Physiology. 2022;15(3):25-34. (In Persian).
9. Shavandi M, Naghibi S, Shariatzadeh Joneydi M, Vatandoust M, Zare A. Comparison the Influence of Various Intensities of Aerobic Training on the Expression of RBL-1 and RB1 Genes in the Subcutaneous Adipose Tissue of Male Wistar Rats. Journal of Sport and Exercise Physiology. 2022;15(3):35-45.(In Persian).
10. Burgomaster KA, Hughes SC, Heigenhauser GJ, Bradwell SN, Gibala MJ. Six sessions of sprint interval training increases muscle oxidative potential and cycle endurance capacity in humans. Journal of applied physiology. 2005;98(6)1985-90.
11. Gibala MJ, Little JP, Van Essen M, Wilkin GP, Burgomaster KA, Safdar A, et al. Short-term sprint interval versus traditional endurance training: similar initial adaptations in human skeletal muscle and exercise performance. The Journal of physiology. 2006;575(3):901-11.
12. Ooi JY, Bernardo BC, McMullen JR. The therapeutic potential of miRNAs regulated in settings of physiological cardiac hypertrophy. Future medicinal chemistry. 2014;6(2):205-22.
13. Wisløff U, Ellingsen Ø, Kemi OJ. High-intensity interval training to maximize cardiac benefits of exercise training? Exercise and sport sciences reviews. 2009;37(3):139-46.
14. Maryam Delfan MRK, Ali Asghar Ravasi, Majid Safa, Ensie Nasli Esfahani, Kamelia Rambod. The Effect of High Intensity Interval Training and Continuous Endurance Training on Gene Expression of mir-1 and IGF-1 in Cardiomyocyte of Diabetic Male Rats. Journal of Faculty of Physical Education. 2015;13(1):1-13. (In Persian).
15. Fathi M, Gharakhanlou R, Rezaei R. The Changes of Heart miR-1 and miR-133 Expressions following Physiological Hypertrophy Due to Endurance Training. Cell Journal (Yakhteh). 2020;22(Suppl 1):133.
16. Bernardo BC, Weeks KL, Pretorius L, McMullen JR. Molecular distinction between physiological and pathological cardiac hypertrophy: experimental findings and therapeutic strategies. Pharmacology&therapeutics.2010;128(1):191-227.
17. Isanejad A, Alizadeh AM, Shalamzari SA, Khodayari H, Khodayari S, Khori V, et al. MicroRNA-206, let-7a and microRNA-21 pathways involved in the anti-angiogenesis effects of the interval exercise training and hormone therapy in breast cancer. Life sciences. 2016;151:30-40.
18. Amirsasan R, Armanfar M, Hesari J. The effect of eight weeks high intensity intermittent training (HIIT) on the expression of miRNA-1 and miRNA-21 in sedentary adolescent boys. Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences. 2019;41(3):16-23.
19. Hough P. High-intensity interval training. Advanced Personal Training: Science to Practice. 2016:149.
20. Tonevitsky AG, Maltseva DV, Abbasi A, Samatov TR, Sakharov DA, Shkurnikov MU, et al. Dynamically regulated miRNA-mRNA networks revealed by exercise. BMC physiology. 2013;13(1):9.
21. Wahl P, Mathes S, Köhler K, Achtzehn S, Bloch W, Mester J. Acute metabolic, hormonal, and psychological responses to different endurance training protocols. Hormone and Metabolic Research. 2013;45(11):827-33.
22. Leandro CG, Levada AC, Hirabara SM, Manhães-de-Castro R, De-Castro CB, Curi R, et al. A program of moderate physical training for Wistar rats based on maximal oxygen consumption. J Strength Cond Res. 2007;21(3):751-6.
23. Brown MB, Neves E, Long G, Graber J, Gladish B, Wiseman A, et al. High-intensity interval training, but not continuous training, reverses right ventricular hypertrophy and dysfunction in a rat model of pulmonary hypertension. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2017;312(2):R197-r210.
24. Sasidharan SR, Joseph JA, Anandakumar S, Venkatesan V, Ariyattu Madhavan CN, Agarwal A. An Experimental Approach for Selecting Appropriate Rodent Diets for Research Studies on Metabolic Disorders. BioMed Research International. 2013;2013:752870.
25. Nielsen S, Åkerström T, Rinnov A, Yfanti C, Scheele C, Pedersen BK, et al. The miRNA plasma signature in response to acute aerobic exercise and endurance training. PloS one. 2014;9(2):e87308.
26. Keller P, Vollaard NB, Gustafsson T, Gallagher IJ, Sundberg CJ, Rankinen T, et al. A transcriptional map of the impact of endurance exercise training on skeletal muscle phenotype. Journal of applied physiology. 2010;110(1):46-59.
27. Nielsen S, Scheele C, Yfanti C, Åkerström T, Nielsen AR, Pedersen BK, et al. Muscle specific microRNAs are regulated by endurance exercise in human skeletal muscle. The Journal of physiology. 2010; 588(20):4029-37.
28. Chen J-F, Mandel EM, Thomson JM, Wu Q, Callis TE, Hammond SM, et al. The role of mi-

croRNA-1 and microRNA-133 in skeletal muscle proliferation and differentiation. Nature genetics. 2006;38(2):228.
29. Margolis LM, Rivas DA. Potential role of microRNA in the anabolic capacity of skeletal muscle with aging. Exercise and sport sciences reviews. 2018;46(2):86-91.
30. Francaux M, Deldicque L. Exercise and the control of muscle mass in human. Pflügers Archiv-European Journal of Physiology. 2018:1-15
31. Pareja-Galeano H, Sanchis-Gomar F, García-Giménez JL. Physical exercise and epigenetic modulation: elucidating intricate mechanisms. Sports medicine. 2014;44(4):429-36.
32. Kirby TJ, McCarthy JJ, Peterson CA, Fry CS. Synergist ablation as a rodent model to study satellite cell dynamics in adult skeletal muscle. Skeletal Muscle Regeneration in the Mouse: Springer; 2016. p. 43-52.
33. McCarthy JJ, Esser KA. MicroRNA-1 and microRNA-133a expression are decreased during skeletal muscle hypertrophy. Journal of applied physiology. 2007;102(1):306-13.
34. Drummond MJ, McCarthy JJ, Fry CS, Esser KA, Rasmussen BB. Aging differentially affects human skeletal muscle microRNA expression at rest and after an anabolic stimulus of resistance exercise and essential amino acids. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. 2008;295(6):E1333-E40.
35. Safdar A, Abadi A, Akhtar M, Hettinga BP, Tarnopolsky MA. miRNA in the regulation of skeletal muscle adaptation to acute endurance exercise in C57Bl/6J male mice. PloS one. 2009;4(5):e5610.
36. Davidsen PK, Gallagher IJ, Hartman JW, Tarnopolsky MA, Dela F, Helge JW, et al. High responders to resistance exercise training demonstrate differential regulation of skeletal muscle microRNA expression. Journal of applied physiology. 2010;110(2):309-17.
37. Soci UPR, Fernandes T, Hashimoto NY, Mota GF, Amadeu MA, Rosa KT, et al. MicroRNAs 29 are involved in the improvement of ventricular compliance promoted by aerobic exercise training in rats. Physiological genomics. 2011;43(11):665-73.
38. McGee SL. Exercise and MEF2–HDAC interactions. Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism. 2007;32(5):852-6.
39. Xu T, Liu Q, Yao J, Dai Y, Wang H, Xiao J. Circulating microRNAs in response to exercise. Scandinavian journal of medicine & science in sports. 2015;25(2):e149-e54.
40. Aoi W, Ichikawa H, Mune K, Tanimura Y, Mizushima K, Naito Y, et al. Muscle-enriched microRNA miR-486 decreases in circulation in response to exercise in young men. Frontiers in physiology. 2013;4:80.
41. Bye A, Røsjø H, Aspenes ST, Condorelli G, Omland T, Wisløff U. Circulating microRNAs and aerobic fitness–the HUNT-Study. PloS one. 2013;8(2):e57496.